

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/FR2003/001703



PCT

Rec'd PCT/PTO 10 DEC 2004

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

10/517716

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR2003/001703	International filing date (day/month/year) 06 juin 2003 (06.06.2003)	Priority date (day/month/year) 11 juin 2002 (11.06.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 209/10		
Applicant PHV ANALYTIC		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.	
2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.	
<input checked="" type="checkbox"/>	This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
These annexes consist of a total of <u>2</u> sheets.	
3. This report contains indications relating to the following items:	
I <input checked="" type="checkbox"/>	Basis of the report
II <input type="checkbox"/>	Priority
III <input type="checkbox"/>	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV <input type="checkbox"/>	Lack of unity of invention
V <input checked="" type="checkbox"/>	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI <input type="checkbox"/>	Certain documents cited
VII <input type="checkbox"/>	Certain defects in the international application
VIII <input type="checkbox"/>	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 12 décembre 2003 (12.12.2003)	Date of completion of this report 08 September 2004 (08.09.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR2003/001703

## I. Basis of the report

## 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
pages 1-14, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
pages 1-10, 12, 14, 15, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages 11, 13, filed with the letter of 28 April 2004 (28.04.2004)
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

## 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

## 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 03/01703

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-10	YES
	Claims	11-15	NO
Inventive step (IS)	Claims	1-10	YES
	Claims	11-15	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-15	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations**

Reference is made to the following documents:

- D1: FR-A-2 481 272 (ISHIHARA MINING & CHEMICAL CO)  
30 October 1981
- D2: US-A-4 115 451 (ZENDEL HANS ET AL) 19 September  
1978
- D3: GB-A-2 110 680 (SUMITOMO CHEMICAL CO) 22 June  
1983
- D4: DATABASE WPI Section Ch, Week 199050 Derwent  
Publications Ltd., Class B05, AN 1990-372984  
XP002226278
- D5: DATABASE WPI Section Ch, Week 198342 Derwent  
Publications Ltd., Class B05, AN 1983-791050  
XP002226279
- D6: EP-A-0 643 962 (LAFON LABOR) 22 March 1995

Reference is also made to the applicant's letter of  
28/04/2004.

**1. Novelty, PCT Article 33(2)**

The present application relates to the preparation of  
1,3,5-triaminobenzene obtained by aminating a 3,5-  
dihaloaniline or 1,3,5-trihalobenzene compound in the  
presence of ammonia and a copper-type catalyst. The 1,3,5-

triaminobenzene prepared in this way is then hydrolysed to obtain the phtoroglucinol used for preparing drugs.

The preparation of 1,3,5-triaminobenzene from 1,3,5-trihalobenzene or 3,5-dihaloaniline by aminating in the presence of ammonia and a copper-type catalyst is not disclosed in prior art documents D1 to D6.

Furthermore, no document discloses the preparation of phtoroglucinol by hydrolysing 1,3,5-triaminobenzene obtained directly from 1,3,5-trihalobenzene or 3,5-dihaloaniline.

Claims 1 to 10 therefore meet the requirements of novelty of PCT Article 33(2). However, the phtoroglucinol and the use thereof for preparing antispasmodic drugs are disclosed in documents D3 to D6.

Indeed, it is routine practice for a person skilled in the art to (continue to) purify a compound obtained by a particular chemical process until the required degree of purity is reached. Since, in principle, the conventional methods for purifying chemical compounds of low molecular weight are part of his or her general knowledge, a document disclosing a chemical compound of low molecular weight and the preparation of same makes said compound, **at all desired levels of purity**, available to the public within the meaning of PCT Article 33(2). **Moreover, it has not been proven that, in all probability, all the previous attempts to obtain a given level of purity by applying conventional purification methods have failed** (yet the burden of proof is borne by the party claiming that such exceptional circumstances exist).

The subject matter of claims 11-15 is therefore not novel and fails to meet the requirements of PCT Article 33(2).

## 2. Inventive step, PCT Article 33(3)

The problem that the present invention is intended to

solve can be considered to be that of developing a method for preparing 1,3,5-triaminobenzene by directly aminating 1,3,5-trihalobenzene or 3,5-dihaloaniline, then hydrolysing the resulting 1,3,5-triaminobenzene to obtain phtoroglucinol.

D1, which is considered to be the closest prior art for the preparation of 1,3,5-triaminobenzene, describes the amination of 3,5-diaminobenzene in the presence of ammonia and a copper-type catalyst. Said document also specifies that the amination of 1,3,5-trichlorobenzene in the presence of a copper-type catalyst does not result in 1,3,5-triaminobenzene but in 3,5-dichloroaniline (p. 1, lines 4 to 28). In view of this, the subject matter of claims 1 to 5 can be considered to involve an inventive step, on the grounds that obtaining 1,3,5-triaminobenzene **directly** from 1,3-dihaloaniline or 1,3,5-trihalobenzene is a surprising effect.

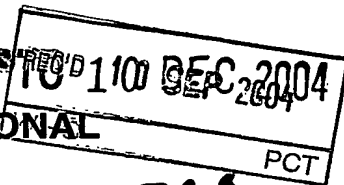
Given that they include the amination step, dependent claims 6 to 10 can also be considered inventive.

However, the subject matter of claims 11 to 15 relating to phtoroglucinol and the use thereof has already been disclosed in documents D3 to D6. Claims 11 to 15 do not include any differences, advantages or surprising effects relative to the prior art. Consequently, the subject matter of claims 11 to 15 fails to meet the requirements of PCT Article 33(3) and it appears that said claims cannot be used as a basis for new claims likely to be accepted.

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

## PCT

Rec'd PCT/STO



## RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

10/517716

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/PEA/416)	
Demande internationale No. PCT/FR 03/01703	Date du dépôt International (jour/mois/année) 06.06.2003	Date de priorité (jour/mois/année) 11.06.2002
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07C209/10		
Déposant PHV ANALYTIC al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.



2. Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.

- ☒ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent 2 feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

- I ☒ Base de l'opinion
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 12.12.2003	Date d'achèvement du présent rapport 08.09.2004
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Schuemacher, A N° de téléphone +49 89 2399-7818 

PCT/FR 03/01703

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n°

PCT/FR 03/01703

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

*(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport.)*

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

1. Déclaration			
Nouveauté	Oui:	Revendications	1-10
	Non:	Revendications	11-15
Activité inventive	Oui:	Revendications	1-10
	Non:	Revendications	11-15
Possibilité d'application industrielle	Oui:	Revendications	1-15
	Non:	Revendications	

2. Citations et explications

**voir feuille séparée**



**Concernant le point V**

**Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

Il est fait référence aux documents suivants:

- D1: FR-A-2 481 272 (ISHIHARA MINING & CHEMICAL CO) 30 octobre 1981
- D2: US-A-4 115 451 (ZENDEL HANS ET AL) 19 septembre 1978
- D3: GB-A-2 110 680 (SUMITOMO CHEMICAL CO) 22 juin 1983
- D4: DATABASE WPI Section Ch, Week 199050 Derwent Publications Ltd.,  
Class B05, AN 1990-372984 XP002226278
- D5: DATABASE WPI Section Ch, Week 198342 Derwent Publications Ltd.,  
Class B05, AN 1983-791050 XP002226279
- D6: EP-A-0 643 962 (LAFON LABOR) 22 mars 1995

Il est également fait référence à la lettre du Demandeur du 28.04.2004.

**1. Nouveauté, Article 33(2) PCT:**

La présente demande concerne le procédé de préparation de 1,3,5-triaminobenzène obtenu par amination d'un composé 3,5-dihaloaniline ou 1,3,5-trihalobenzène en présence d'ammoniaque et d'un catalyseur du type cuivre. Le 1,3,5-triaminobenzène ainsi préparé est ensuite hydrolysé pour obtenir le phtoroglucinol utilisé pour la préparation de médicaments.

La préparation du 1,3,5-triaminobenzène à partir de 1,3,5-trihalobenzène ou de 3,5-dihaloaniline par amination en présence d'ammoniaque et d'un catalyseur du type cuivre n'est pas divulguée dans les documents de l'art antérieur D1-D6.

D'autre part aucun document ne divulgue la préparation du phtoroglucinol par hydrolyse du 1,3,5-triaminobenzène obtenu directement à partir de 1,3,5-trihalobenzène ou 3,5-dihaloaniline.

Les revendications 1-10 satisfont donc les critères de nouveauté de l'Article 33(2) PCT.

En revanche, le phtoroglucinol ainsi que son utilisation pour la préparation de médicaments antispasmodiques sont divulgués dans les documents D3-D6.

En effet, il est de pratique courante pour l'homme du métier de (continuer à) purifier un composé obtenu selon un procédé chimique particulier jusqu'à ce qu'il atteigne le degré de pureté requis. Comme, en principe, les méthodes classiques de purification des composés chimiques de faible poids moléculaire font partie de ses connaissances

générales, un document divulguant un composé chimique de faible poids moléculaire et sa préparation rend ce composé accessible au public au sens de l'article 33(2) PCT, **et ce dans tous les degrés de pureté souhaités. D'autre part, il n'a pas été prouvé que selon toute probabilité toutes les tentatives antérieures d'obtenir un degré de pureté donné en appliquant des procédés de purification classiques ont échoué** (or la charge de la preuve incombe à la partie qui prétend qu'il existe de telles circonstances exceptionnelles).

L'objet des revendications 11-15 n'est donc pas neuf et ne satisfait pas les critères de l'Art. 33(2) PCT.

## **2. Activité inventive, Article 33(3) PCT:**

Le problème que se propose de résoudre la présente demande peut être considéré comme étant de développer un procédé pour la préparation de 1,3,5-triaminobenzène par amination directe de 1,3,5-trihalobenzène ou de 1,3-dihaloaniline suivi de l'hydrolyse du 1,3,5-triaminobenzène ainsi préparé pour obtenir le phtoroglucinol.

D1, considéré comme l'état de la technique le plus proche pour la préparation du 1,3,5-triaminobenzène, décrit l'amination du 3,5-diaminochlorobenzène en présence d'ammoniaque et d'un catalyseur du type cuivre. Il est également précisé dans ce document que l'amination du 1,3,5-trichlorobenzène en présence d'un catalyseur du type cuivre conduit non pas au 1,3,5-triaminobenzène mais à la 3,5-dichloroaniline (p.1, l.4-28). De ce fait, l'objet des revendications 1-5 peut être considéré comme impliquant une activité inventive, reposant sur l'obtention surprenante de 1,3,5-triaminobenzène **directement** à partir de 1,3-dihaloaniline ou de 1,3,5-trihalobenzène.

Etant donné que les revendications dépendantes 6-10 comprennent l'étape d'amination, celle-ci peuvent également être considérées comme inventives.

Cependant l'objet des revendications 11-15 concernant le phtoroglucinol ainsi que son utilisation est déjà divulgué dans les documents D3-D6. Les revendications 11-15 ne présentent aucune différence ni un quelconque avantage ou effet surprenant par rapport à l'état de la technique. De ce fait, l'objet des revendications 11-15 ne satisfait pas les critères de l'Article 33(3), PCT et il ne semble pas que ces revendications puissent servir de base à de nouvelles revendications susceptible d'être admises.

sulfurique à une concentration de 10%V à 100%V, de préférence de 50%V à 98%V.

9. Procédé selon la revendication 6 comprenant en outre l'étape de :

e1) recristallisation du phloroglucinol obtenu à l'étape c) ou à l'étape d) dans de l'eau contenant du charbon actif pour obtenir un phloroglucinol de haute pureté.

10

10. Procédé selon la revendication 6 comprenant en outre les étapes de :

e2) concentration de l'hydrolysate obtenu à l'étape c) ou de la solution de phloroglucinol obtenue à l'étape d) jusqu'à précipitation du phloroglucinol,

15

f2) filtration du précipité obtenu à l'étape e2),

g2) recristallisation du phloroglucinol obtenu à l'étape f2) dans de l'eau contenant du charbon actif,

20

h2) reprise du phloroglucinol recristallisé obtenu à l'étape g2) dans de l'éther éthylique contenant du charbon actif pour obtenir une solution de phloroglucinol,

i2) évaporation de la solution de phloroglucinol obtenue à l'étape h2) pour obtenir un phloroglucinol de haute pureté.

11. Phloroglucinol caractérisé par le fait qu'il comprend, au total, moins de ~~6,5% en poids d'impuretés, de~~ ~~préférence moins de~~ 0,2% en poids d'impuretés, et plus

30

préférentiellement ~~encore~~ moins de 0,1% en poids d'impuretés, sur le poids total de phloroglucinol.

5 12. Phloroglucinol caractérisé par le fait qu'il comprend pas plus de 0,1%, de préférence pas plus de 0,05%, et plus préférentiellement pas plus de 0,01% en poids de 3,5-dichloroaniline, de phloroglucide et de résorcinol sur le poids total de phloroglucinol.

10 13. Utilisation d'un phloroglucinol selon l'une ou l'autre des revendications 11 et 12 obtenue par le procédé selon l'une des revendications 6 à 9, pour la préparation d'un médicament.

15 14. Utilisation d'un phloroglucinol selon la revendication 13 dans la préparation d'un médicament pour le traitement de troubles liés aux spasmes musculaires ou pour le traitement de la douleur chez un mammifère.

20 15. Utilisation d'un 1,3,5-triaminobenzène obtenu selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour la préparation de phloroglucinol.